



Rekomendacja nr 72/2013

z dnia 25 czerwca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Tript-OH (Oxatriptanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: Fenylketonuria – defekt syntezy biopteryn

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Tript-OH (Oxatriptanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: Fenylketonuria – defekt syntezy biopteryn.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa jakość dostępnych dowodów naukowych uzasadniających stosowanie 5-hydroksytryptofanu w leczeniu fenylketonurii związanej z defektem syntezy biopteryn za wystarczającą, biorąc pod uwagę rzadkość występowania tego rodzaju defektu metabolicznego w populacji.

Część chorych cierpiących na chorobą rzadką związaną z zaburzeniami syntezy biopteryn, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi mogłaby stosować leczenie substytucyjne przy użyciu 5-hydroksytryptofanu.

Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że we wnioskowanym wskazaniu nie istnieją świadczenia alternatywne, finansowanie przedmiotowej technologii jest zasadne.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Tript-OH (oxatriptanum) nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Liczba zgód na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Tript-OH wydanych przez Ministra Zdrowia wynosiła 74 zgody w 2012 roku (w tym 39 na refundację), zaś w 2013 roku 30 zgód (w tym 11 na refundację). Łączna wartość zgód na import docelowy osiągnęła 38 062 PLN w III kwartale 2012 roku i 15 229 PLN w I kwartale 2013 roku.



Problem zdrowotny

Fenyloketonuria (PKU, ang. *phenylketonuria*) jest wrodzoną chorobą metaboliczną, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Powoduje ona wzrost stężenia fenyloalaniny we krwi, co może skutkować uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego.

Podstawowym mechanizmem patologicznym jest mutacja w genie odpowiedzialnym za syntezę hydroksylazy fenyloalaninowej, w wyniku której następuje częściowy lub całkowity brak tego enzymu. W populacji polskiej w 3% przypadków fenyloketonurii defekt dotyczy enzymów związanych z syntezą lub regulacją tetrahydrobiopteryny (BH4) – kofaktora reakcji przekształcania fenyloalaniny w tyrozynę. Zaburzenie to klasyfikowane jest jako nietypowa postać fenyloketonurii.

Tetrahydrobiopteryna (BH4) jest również konieczna do prawidłowego funkcjonowania hydroksylazy tyrozynowej i hydroksylazy tryptofanu. Z tego powodu nieleczony niedobór BH4 oprócz hiperfenyloalaninemii powoduje niedobór katecholamin i serotoniny, a to z kolei prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszonej aktywności psychoruchowej oraz zaburzeń rozwoju.

Obraz kliniczny w postaciach PKU spowodowanych niedoborem BH4 jest odmienny od opisywanego w klasycznej postaci choroby. Wyodrębnia się tzw. ostrą lub centralną postać oraz łagodniejszy wariant, tzw. obwodową postać choroby.

We wszystkich przypadkach, w których stężenie fenyloalaniny w surowicy krwi noworodka przekracza 10mg/dl leczenie dietetyczne powinno zostać jak najszybciej rozpoczęte. W przypadku postaci nietypowych fenyloketonurii leczenie oparte jest nie tylko na diecie niskofenyloalaninowej, lecz także na leczeniu farmakologicznym. Ze względu na zaburzenia biochemiczne, w których występuje deficyt tetrahydrobiopteryny (BH4) zasadnicze jest podawanie zarówno BH4, jak również prekursorów neurotransmiterów – dihydroksyfenyloalaniny (DOPA) oraz 5-hydroksytryptofanu (5-HTP, Oxitriptanum, Tript-OH) i inhibitora dekarboksylacji aminokwasów aromatycznych we krwi obwodowej jako uzupełnienie.

Częstość występowania fenyloketonurii na świecie, zgodnie z piśmiennictwem międzynarodowym, waha się od 1:2600 do 1:120 000, średnie rozpowszechnienie wynosi 1 na 15 000 żywo urodzonych noworodków. Częstość ta nie jest zależna od płci, a choroba obecna jest wśród wszystkich ras. W Europie, w 2000 roku przebadano 6 197 159 noworodków w 27 krajach, wykryto 626 przypadków fenyloketonurii. Oszacowano, iż częstość raportowana wahała się od 1:3500 do 1:24 000, średnio 1:9899 noworodków. Częstość nietypowej fenyloketonurii wynosi 3% spośród wszystkich zachorowań na PKU, co daje około 2-3 przypadków rocznie na terenie Polski.

W Polsce jest obecnie realizowany skrining noworodków w kierunku fenyloketonurii i hipotyreozy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Tript-OH (oxitriptanum) zawiera substancję czynną 5-hydroksytryptofan (5-HTP) i zalicza się do grupy farmakoterapeutycznej: psychoanaleptyki, leki przeciwdepresyjne.

5-hydroksytryptofan jest naturalnie występującym aminokwasem, przekaźnikiem chemicznym oraz prekursorem w procesie biosyntezy neuroprzekaźnika serotoniny oraz melatoniny i tryptofanu.

W przypadku leczenia nietypowej fenyloketonurii (związanej z zaburzeniem syntezy biopteryn) Tript-OH jest stosowany jako leczenie substytucyjne. Zalecane dawkowanie 5-hydroksytryptofanu zależy od wieku i masy ciała pacjenta:

- noworodki – 1-2 mg/kg/d podawane 3-4 razy dziennie;
- dzieci < 2 roku – 3-5 mg/kg/d podawane 3-4 razy dziennie;
- dzieci > 2 roku – 6-8 mg/kg/d podawane 3-4 razy dziennie.

Alternatywne technologie medyczne

Zastosowanie 5-hydroksytryptofanu (Tript-OH) jest leczeniem substytucyjnym i w związku z tym we wnioskowanym wskazaniu nie istnieją dla niego świadczenia alternatywne. Eksperti kliniczni także wskazują, że nie istnieje obecnie technologia, która może zastąpić terapię 5-hydroksytryptofanem w analizowanym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność kliniczną.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono 2 publikacje dotyczące terapii fenylketonurii – defektu syntezy biopteryń z zastosowaniem Tript-OH jako leczenia substytucyjnego (Wang 2006, Opladen 2012). Obie odnalezione publikacje były opisami przypadków lub serii przypadków.

W publikacji Wang 2006 opisano długoterminowe efekty leczenia 31 pacjentów rasy żółtej, u których zdiagnozowano nietypową fenylketonurię w postaci defektu syntazy pirogronylotetrahydropteryny (PTPS). W trakcie terapii stopniowo zwiększano podawaną dawkę leków: BH4 (1–3,3 mg/kg/d), L-dopa (5,8–12,5 mg/kg/d) oraz 5-HTP (3–6,9 mg/kg/d). Optymalna dawka była dostosowywana indywidualnie z uwzględnieniem masy ciała pacjenta oraz reakcji na leczenie, z szczególnym uwzględnieniem siły oraz rodzaju występujących działań niepożądanych. Leki podawano najczęściej w 3 lub 4 dawkach w ciągu dnia.

Okres leczenia wynosił 11-125 miesięcy. Troje pacjentów zmarło w trakcie pierwszego roku terapii (zapalenie płuc), natomiast dwóch nie podjęto leczenia. U wszystkich pacjentów szybko spadł poziom fenylalaniny i utrzymywał się w normie bez konieczności stosowania diety z niskim poziomem tego aminokwasu.

Iloraz inteligencji w momencie diagnozy oraz po 3 latach leczenia wynosił odpowiednio 53 ± 16 oraz 78 ± 15 . Występowała znacząca statystycznie korelacja pomiędzy poziomem inteligencji a momentem zdiagnozowania i rozpoczęcia leczenia u pacjentów. Wartość ilorazu inteligencji u dzieci, u których zdiagnozowano chorobę po urodzeniu, i u dzieci zdiagnozowanych po wystąpieniu objawów choroby, wynosiła odpowiednio 88 i 62. Dzieci leczone od urodzenia nie ustępowały w tempie rozwoju dzieciom zdrowym. Pacjenci, u których leczenie rozpoczęto później, cierpieli na niedorozwój umysłowy, autyzm, napady agresji. Dwóch pacjentów, u których leczenie rozpoczęto najpóźniej, nie nauczyło się chodzić ani mówić. 22 pacjentów chodziło, 19 nauczyło się mówić.

Publikacja Opladen 2012 zawiera podsumowanie informacji na temat postępowania terapeutycznego u 626 pacjentów ze zdiagnozowanymi zaburzeniami syntezy biopteryń, zarejestrowanych w latach 1995 – 2011 w bazie danych BIODEF (ang. *International Database of BH4 Deficiencies*). Pacjentów zakwalifikowano do 3 grup wiekowych: noworodków (< 28 dni), niemowlaków (< 1 roku) oraz dzieci (>1 roku). U 355 pacjentów (56,7%) zdiagnozowano defekt syntazy pirogronylotetrahydropteryny (PTPS), u 217 pacjentów (34,7%) defekt reduktazy dihydropterydynowej (DHPR), u 31 pacjentów (4,9%) defekt guazynotrifosforanu (GTP-CH), zaś u 23 pacjentów defekt dehydratazy 4 α -karbinoloaminowej steryny (PCD).

Leczenie było prowadzone według następujących schematów:

- Wszyscy pacjenci z GTP-OH rozpoczęli leczenie w wieku niemowlęcym. Podstawowym schematem leczenia była suplementacja preparatem L-dopa (91% niemowląt, 2-13 mg/kg/d; 71% dzieci, 0,6-15 mg/kg/d) oraz 5-HTP i BH4 (79% niemowląt, 0,4-7,5 mg/kg/d [5-HTP], 1,5-20 mg/kg/d [BH4]; 63% dzieci, 2,3-12 mg/kg/d [5-HTP], 1-20 mg/kg/d [BH4]). Mniej niż 5% pacjentów stosowało dietę z obniżoną zawartością fenylalaniny.
- 75% pacjentów z PTPS było leczonych za pomocą suplementacji preparatami: L-dopa (noworodki 1-12 mg/kg/d; niemowlęta 0,1-44 mg/kg/d; dzieci 0,3-49 mg/kg/d), 5-HTP (noworodki 0,6-10 mg/kg/d; niemowlęta 0,5-42 mg/kg/d; dzieci 0,5-37 mg/kg/d) oraz BH4

(noworodki 1,8-15 mg/kg/d; niemowlęta 0,5-16 mg/kg/d; dzieci 0,4-20 mg/kg/d). Kwas foliowy podawano 10% pacjentów, dietę z obniżoną zawartością fenyloalaniny stosowało 15% chorych.

- Większość noworodków z DHPR stosowała dietę z obniżoną zawartością fenyloalaniny, natomiast suplementację L-dopa (noworodki 3,3-15 mg/kg/d, niemowlęta 1-24 mg/kg/d, dzieci 2-16,5 mg/kg/d), 5-HTP (noworodki 2,5-5 mg/kg/d, niemowlęta 0,6-18 mg/kg/d, dzieci 0,6-20 mg/kg/d) i BH4 (noworodki 6-10 mg/kg/d, niemowlęta 0,9-29 mg/kg/d, dzieci 1-25 mg/kg/d) stosowało 50% noworodków i 80% niemowląt. 55% pacjentów przyjmowało kwas foliowy.
- PCD, które jest uważane za łagodną i przejściową formę HPA, leczone było BH4 (2,4-7,3 mg/kg/d).

W trakcie leczenia zmarło 54 pacjentów. Największa śmiertelność panowała wśród chorych na DHPR (30 zgonów), na drugim miejscu byli pacjenci z PTPS (21 zgonów). Większość przypadków śmiertelnych dotyczyła pacjentów urodzonych przed wprowadzeniem badań przesiewowych, u których w związku z tym rozpoznanie choroby i leczenie rozpoczęto z opóźnieniem.

Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań opisujących bezpieczeństwo stosowania Tript-OH (Oxatriptanum) we wnioskowanym wskazaniu.

Stosowanie Tript-OH (Oxatriptanum) w innych wskazaniach (psychiatrycznych) wiązało się z występowaniem następujących działań niepożądanych: zespół eozynofila-mialgia, anoreksja, biegunka, eozynofilia, wzdęcia, zgaga, torsje, ból brzucha.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych dotyczących stosowania Tript-OH we wnioskowanym wskazaniu.

Brak jest również oficjalnych danych na temat zakresu i sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w poszczególnych krajach UE.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.05.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-18536-16/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tript-OH (Oxatriptanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: Fenylketonuria – defekt syntezy biopteryn, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 95/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tript-OH (Oxatriptanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: Fenylketonuria – defekt syntezy biopteryn.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tript-OH (Oxitriptanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: Fenylketonuria – defekt syntezy biopteryn.
2. Raport Nr: AOTM-RK-0431-6/2013. Tript-OH (Oxitriptanum) kapsułki á 100 mg we wskazaniu: Fenylketonuria – defekt syntezy biopteryn. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.